

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 43 945 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 43 945.6
㉔ Anmeldetag: 23. 12. 87
㉕ Offenlegungstag: 9. 3. 89

⑤① Int. Cl. 4:
B01J 4/00
A 61 M 37/00
A 61 L 15/06
A 61 K 7/48
A 61 L 15/03
B 05 D 5/10
C 09 J 5/06

DE 37 43 945 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
01.09.87 DE 37 29 165.3

⑦① Anmelder:
Lohmann GmbH & Co.KG, 5450 Neuwied, DE

⑦④ Vertreter:
Neidl-Stippler, C., Dipl.-Chem.Dr.phil.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

⑦② Erfinder:
Jaeger, Halvor, Dr.med., 7910 Neu-Ulm, DE;
Hoffmann, Hans-Rainer, Dr.; Meconi, Reinhold;
Klein, Robert-Peter, 5450 Neuwied, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschmelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, wobei der Haftschmelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat; ein Verfahren zur Herstellung dieser Vorrichtung sowie die Verwendung dieser Vorrichtung in der Human- und Veterinärmedizin, Diagnostik oder der Kosmetik.

DE 37 43 945 A 1

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschmelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Haftschmelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der den/die abzugebenden Stoff/e aufweisende Haftschmelzkleber als eine oder mehrere Schichten vorliegt.
3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschmelzkleber mit einem für den/die abzugebenden Stoff(e) durchlässigen oder undurchlässigen Träger ausgerüstet ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschmelzkleber auf Basis von Styrol-Isopren-Styrol-Blockpolymeren, Polycaprolactonen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Polyurethan, Polyepoxiden, Polyisobuten, Polyvinylethern, ggf. unter Zusatz von Weichmachern, Tackifiern, Füllstoffen, Alterungsschutzmitteln, und/oder Thixotropiermitteln hergestellt ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschmelzkleber aus zwischen 10 und 100 Gew.%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.% Polymer, zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Weichmacher; zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Tackifier, ggf. 0,1 bis 5 Gew.% Alterungsschutzmittel und ggf. 0–70 Gew.% Füllstoffe hergestellt ist, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile stets 100 ist.
6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine ablösbare Schutzschicht aufweist.
7. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf einen Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.
8. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf ein Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen des Trägers.
9. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschmelzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius aufweisen, durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein

Druckverfahren erfolgt.

10. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 in der Human- und Veterinärmedizin, Diagnostik oder der Kosmetik.

11. Verwendung der Vorrichtung gemäß Anspruch 10 zur Abgabe von temperaturempfindlichen und/oder leichtflüchtigen Stoffen.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haft-Schmelzklebern, mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

Typische Repräsentanten derartiger Vorrichtungen sind wirkstoffhaltige Pflaster, Indikatorsysteme, Duftstoffe abgebende Vorrichtungen und dgl., wobei diese insbesondere im medizinischen Bereich für die gesteuerte oder ungesteuerte Abgabe von Stoffen häufig eingesetzt werden. Hierbei haben die gesteuerten Vorrichtungen in Form transdermal gesteuerter Systeme eine besondere Bedeutung erlangt. Für diese ist auch bereits bekannt geworden, eine wirkstoffhaltige Schicht aus der Schmelze aufzutragen. Aus der EP-OS 01 77 893 ist ein nichtklebendes, aus der Schmelze auftragbares Celluloseethergel bekannt geworden, in dem Wirkstoffe verteilt werden können. Dieses Gel wird heiß verarbeitet und ist nichtklebend. Aus der DE-OS 32 22 800 ist ein transdermales System bekanntgeworden, bei dem in Mikrokapseln verpackter Wirkstoff in einem thermisch formbaren, klebenden Matrixmaterial vorliegt, das aus der Schmelze aufgetragen wird.

Es wurde auch versucht, für temperaturempfindliche Wirkstoffe mit niedrigem Siedepunkt oder auch leichter Zersetzlichkeit nichtklebende wirkstoffhaltige Matrices bei Raumtemperatur herzustellen. Bspw. wird in der US-PS 43 79 454 (Campbell et al.) angegeben, eine mittels Geliermittel bei Raumtemperatur auf einen erwünschten Viskositätswert gebrachte Wirkstofflösung für die Wirkstoffschicht einzusetzen. Aus der US-PS 45 59 222 (Enscoe et al.) ist bekannt, eine bei Raumtemperatur hergestellte Mischung von Mineralöl/Polyisobutylen und kolloidalem Siliciumdioxid als viskose Wirkstoffschicht für öllösliche Wirkstoffe einzusetzen, wobei diese Schichten auch haftklebend ausgebildet werden können. Die DE-OS 32 22 800 (ALZA) beschreibt eine Wirkstoffschicht aus einer mittels eines rheologischen Mittels, wie Cellulose, einem Polysaccharid oder einer Siliciumverbindung angedickten Wirkstofflösung, die nichtklebend ist und sich für schnelle Wirkstoffabgabe eignet.

Aus der US-PS 39 23 939 ist bekannt geworden, Wirkstoffe, wie Tetracyclin, in einer Ethylen-Vinylacetat-Copolymerschicht durch Schmelzpressen zu formen. In der EP-OS 86 468 wird ein orales Antidiabetes-Sulfonylharnstoffderivat in einer nichtklebenden Heißschmelzmasse mit einem Schmelzpunkt von 30 bis 90 Grad Celsius in vorbestimmten Dosen aus der Schmelze in Kapseln abgefüllt. In der US-PS 39 57 966 ist beschrieben, daß Wirkstoffe in nichtklebenden Heißschmelzmassen verarbeitet werden können.

Aus der DE-OS 30 07 363 ist bekannt geworden, eine haftklebende Mischung aus einem thermoplastischen Elastomeren, hier bevorzugt einem Blockpolymeren der allgemeinen Formel A-B-A, einem klebrigmachenden Harz mit Öl oder höheren Fettsäuren und Wirkstoff zur Herstellung eines einfachen transdermalen Systems einzusetzen. Die dort beschriebene Haftklebermischung

eignet sich nur für relativ temperaturresistente Wirkstoffe, die Temperaturen von 120 Grad Celsius und mehr ertragen. In der US-PS 36 99 963 ist beschrieben, daß Oxytocin mit Haftkleber zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems vermischt und bei einer Temperatur oberhalb von 90 Grad Celsius verformt werden kann. Die derart hergestellten transdermalen Systeme sind preiswert in der Herstellung und sichern über die ganzflächige Anklebung des Systems an der Haut eine konstante Wirkstoffübertragung.

Die Verfahren nach dem Stand der Technik zur Herstellung derartiger Systeme eignen sich nicht für transdermale Systeme, die temperaturempfindliche Stoffe, wie Scopolamin, beinhalten. Bisher wurden daher haftklebende Wirkstoffschichten mit temperaturempfindlichen Wirkstoffen bevorzugt aus der Lösung gebildet und das Lösemittel verdampft.

Die Verwendung von Lösemitteln bei der Herstellung wirkstoffhaltiger Kleberschichten ist aus mehreren Gründen nachteilig. Die Herstellung der Lösungen erfordert mindestens einen zusätzlichen aufwendigen Verfahrensschritt. Sie bedingt einen hohen technischen Aufwand und Kosten für die Handhabung der Lösemittel — außerdem müssen für medizinische Zwecke hochreine und damit teure Lösemittel eingesetzt werden, um für die Auflösung der Kleber bzw. deren Ausgangsmaterialien eine entsprechende Rückstandsfreiheit in der Vorrichtung sicherzustellen. Ein weiteres Problem besteht darin, Lösemittelfreiheit in der Vorrichtung zu erreichen, wofür teure Trocknungsstrecken und Absauganlagen erforderlich sind. Zusätzlich treten Kosten durch Wiedergewinnung oder Abscheidung der Lösemittel auf, um Umweltbelastung zu vermeiden. Daneben stellt die Brennbarkeit der meisten Lösemittel ein zusätzliches Risiko dar. Außerdem sind die meisten organischen Lösemittel schädlich für den menschlichen Organismus, so daß aufwendige Schutzmaßnahmen für die im Betrieb tätigen Personen getroffen werden müssen.

Nachteile der gattungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren nach dem Stand der Technik zu vermeiden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschnmelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe gelöst, wobei der Haftschnmelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius und ganz besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat.

Hierdurch kann bei niedrigen Temperaturen ohne Lösemittel gearbeitet werden, wodurch und eine erhebliche Ersparnis an Materialien, eine beschleunigte Herstellung der Vorrichtung ohne die zeitaufwendigen Trocknungsschritte sowie eine die Umwelt weniger belastende Herstellung von erfindungsgemäßen Vorrichtungen ermöglicht werden, was unter anderem zu einem erheblich kostengünstigeren und auch lösemittelfreien Produkt führt.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung beinhaltet kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf einen Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren beinhaltet kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen

abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf ein Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen des Trägers.

Beim Einsatz leichtflüchtiger und/oder thermisch instabiler abzugebender Stoffe können die nachfolgend genannten besonderen Maßnahmen zur Verarbeitung angezeigt sein:

A. das Arbeiten bei möglichst tiefen Temperaturen

B. die Erhöhung des Außendrucks, um die Verdampfung herabzusetzen,

C. die Sättigung des Dampfraums über der Schmelze mit dem dampfförmigen Stoff

D. Das Arbeiten mit entsprechend den Vorgaben kleinstmöglicher Menge an flüchtigem Stoff in der Schmelze.

Selbstverständlich sind diese Maßnahmen, wie bspw. das Arbeiten in einer gekapselten Anlage, durch die dem Fachmann durch den Einsatzzweck der herzustellenden Vorrichtung als auch die stofflichen Gegebenheiten bekannten Gesetzmäßigkeiten limitiert.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen, insbesondere die transdermalen Systeme, lassen sich bspw. für die lokale oder systemische transdermale Wirkstoffverabreichung in der Human- oder Tiermedizin oder der Kosmetik, bevorzugt zur Abgabe von temperaturempfindlichen und/oder leichtflüchtigen Stoffen einsetzen.

Dabei wird hier unter Haftschnmelzkleber jeder Haftschnstoff verstanden, der heiß hinreichend flüssig ist, um problemlos bei einer Temperatur oberhalb etwa 40 Grad Celsius aufgetragen zu werden.

Als erfindungsgemäß einsetzbare Haftschnmelzkleber können unter anderem solche eingesetzt werden, die dem Fachmann geläufig sind und wie sie u. a. in den DE-OS 15 94 268 (SUN OIL CO.), DE-OS 24 13 979 (E.I.DU PONT DE NEMOURS), DE-OS 24 35 863 (DYNAMIT NOBEL AG); DE-OS 28 00 302 (CIBA GEIGY); den EP-A- 1 04 005 (PERSONAL PRODUCTS CO), den JP 6 10 42 583 und JP 6 12 81 810, der EP-OS 1 31 460 (EXXON) und der EP-OS 2 34 856 (EXXON), der EP-OS 1 85 992 (EASTMAN KODAK) sowie der US-PS 36 99 963 und der US-PS 43 58 557 (EASTMAN KODAK) herleitbar sind, wobei zur Vermeidung von Wiederholungen auf diesen Stand der Technik ausdrücklich bezug genommen wird.

Dabei können als Grundpolymere bspw. Polyamide, Polyester, Polycaprolactame, Polycaprolacton, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere (EVA), Ethylen-Ethylacrylat-Copolymere (EEA), Polyvinylether, Polyacrylatester, Polyvinylacetale, Polyvinylacetate, Styrol-Butadien-Blockpolymere, Isopren-Blockpolymere, Polyurethane, Ethylcellulose, Celluloseacetat-Butyrat, Synthesekautschuke (z.B. Neopren-Kautschuk), Polyisobutylene, Butylgummi, Acrylnitril-Butadien-Mischpolymerisate, Epoxidharze, Melaminharze, Phenol-Formaldehyd-Harze und Resorcin-Formaldehyd-Harze verwendet werden, wobei auch unter anderem die nachfolgend genannten modifizierenden Harze eingesetzt werden können: hydriertes Kolophonium, polymerisiertes Kolophonium, dimerisierte Harzsäuren, disproportioniertes Kolophonium, Methylester von Kolophonium, Glycerinester von hydriertem Kolophonium, Methylester von hydriertem Kolophonium, Pentalester, Triethylenglykolester von hydriertem Kolophonium, Hydroabiethylalkohol und dessen Derivate, Glycerinester, Di-Triolester und Pentalester von Harzsäuren, Pentalester von polymerisier-

tem Kolophonium, Pentalester von dimerisiertem Kolophonium, Glycerinester von dimerisiertem Kolophonium; Ester von Maleinsäure- oder Phenol-modifiziertem Kolophonium, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffharze, hydrierte Harze, Polyterpenharze modifizierte Terpenharze, Wachse, niedermolekulares Polyethylen und Polypropylen, Alkyl-Styrol-Copolymere. Diesen Harzen können ggf. Weichmacher, wie z.B. Adipinsäureester, Phosphorsäureester, Phthalsäureester, Polyester, Fettsäureester, Citronensäureester oder Epoxidweichmacher zugesetzt werden. Außerdem können auch Stabilisatoren, wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine, aromatische Amine, und ggf. auch noch Füllstoffe, wie z. B. Titandioxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid und Siliciumdioxid zuge-mischt werden.

Die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschnelzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius aufweisen, kann durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Räkelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren erfolgen.

Ein Grenzwert für die Verarbeitbarkeit der Haftschnelzkleber bei vielen dieser Verfahren ist bei einer Viskosität im Bereich von etwa 80 000 Pa gegeben.

Falls die mit dem Kleber zu behandelnde Unterlage — eine Komponente der Vorrichtung — durch die Temperatur des heiß aufgetragenen Klebers beschädigt werden könnte — sei es durch Zersetzung, Reaktion oder partielles Schmelzen, kann eine gekühlte Unterlage eingesetzt werden. Die Kühlung kann durch an sich bekannte Verfahren erfolgen, wie durch Einbringung kalter inerte Gase oder das Kontaktieren mit einer Kühlfläche.

Der Haftschnelzkleber kann bspw. in Schichtform oder in einzelnen Bereichen entsprechend einem vorherbestimmten Muster auf die Schutzschicht oder das Abdeckmaterial aufgetragen werden.

Je nach Anwendungszweck — falls bspw. der abzugebende Stoff durch die Rückschicht abgegeben werden soll, wie es bspw. bei ätherischen Ölen, wie Duftstoffen sein kann, kann der Haftschnelzkleber mit einem für den/die abzugebenden Stoff(e) durchlässigen Träger ausgerüstet sein, während bei der Ausführungsform der Vorrichtung als transdermales System, bei dem der Stoff nur an die Haut abzugeben ist, eine für den abzugebenden Stoff undurchlässige Rückschicht bevorzugt ist.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann nun die Verwendung von lösemittelhaltigen haftklebenden Materialien bei der Verarbeitung von temperaturempfindlichen und leicht flüchtigen Stoffen umgangen werden, was zu erheblicher Erhöhung der Sicherheit der Herstellung, da nun sicher keine toxischen Lösemittelreste in der Arzneimitteldarreichungsform verbleiben, einem stark vereinfachten Verfahren der Auftragung und zu erheblicher Einsparung der Herstellungskosten führt. Dabei kann das Verfahren natürlich auch in vorteilhafter Weise für wenig temperaturempfindliche Stoffe eingesetzt werden, da sich auch dabei erhebliche Kostenersparnis erzielen läßt.

Unter der Bezeichnung "Stoffe" im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden chemische Elemente, organische und anorganische Verbindungen, die aus den sie enthaltenden Bestandteilen einer gattungsgemäßen Vorrichtung herauswandern können und dadurch einen angestrebten Effekt hervorrufen, verstanden. Unter den Anwendungsgebieten der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Human- und Tiermedizin von

besonderer Bedeutung, wobei hier eine Ausgestaltung der Erfindung in Pflasterform besonders bevorzugt ist.

Typische, über erfindungsgemäß hergestellte Vorrichtungen verabreichbare Stoffe sind hierbei:

5 Aceclidin, Amfetaminil, Amfetamin, Amylnitrit, Apophedrin, Atebrin, Alprostadil, Azulen, Arecolin, Anethol, Amylenhydrat, Acetylcholin, Acridin, Adenosintri-phosphorsäure, L-Äpfelsäure, Alimemazin, Allithiamin, Allyl Isothiocyanat, Aminoethanol, Apyzin, ApioI, Aza-tadin, Alprenolol, Äthinazon, Benzoylperoxid, Benzylal-kohol, Bisabolol, Bisnorephedrin, Butacetoluid, Benacty-zin, Campher, Colecalciferol, Chloralhydrat, Clemastin, Chlorobutanol, Capsaicin, Cyclopentamin, Clobutinol, Chamazulen, Dimethocain, Codein, Chloropromazin, 15 Chinin, Chlorthymol, Cyclophosphamid, Cinchocain, Chlorambuzil, Chlorphenesin, Diethylethan, Divinylet-han, Dexchlorpheniramin, Dinoprost, Dixyrazin, Ephedrin, Ethosuximid, Enallylpropylmal, Emlycamat, Erytrotetranitrat, Emetin, Enfluran, Eucalyptol, Etofe-namat, Ethylmorphin, Fentanyl, Fluanison, Guajazulen, Halothan, Hyoscyamin, Histamin, Fencarbamid, Hy-droxycain, Hexylresorcin, Isoaminilcitrat, Isosorbiddini-trat, Ibuprofen, Jod, Jodoform, Isoaminil, Lidocain, Lopi-rin, Levamisol, Methadon, Methypylon, Methylpheni-dat, Mephensesin, Methylephedrin, Meclastin, Metho- 25 promazin, Mesuximid, Nicethamid, Norpseudoeephedrin, Menthol, Methoxyfluran, Methylpentinol, Metixen, Mi-soprostol, Oxytetracain, Oxyprenolol, Oxyphenbutazon, Oxychinolin, Pinen, Prolintan, Procyclidin, Piperazin, Pi-vazid, Phensuximid, Procain, Phenindamin, Prometha-zin, Pentetrazol, Profenamin, Perazin, Phenol, Pethidin, Pilocarpin, Prenylamin, Phenoxybenzamin, Resochin, Scopolamin, Salicylsäureester, Spartein, Trichlorethy-len, Timolol, Trifluperazin, Tetracain, Trimipramin, Tran- 30 nylcypromin, Trimethadion, Tybamet, Thymol, Thiori-dazin, Valproinsäure, Verapamil, sowie weitere, dem Fachmann geläufige, über die Haut, eingeschlossen Schleimhäute, aufnehmbare Wirkstoffe. Selbstverständ-lich ist diese Aufzählung nicht abschließend.

40 Typische Zusammensetzungen für einzusetzende Haftschnelzklebstoffe sind solche, die aus zwischen 10 und 100 Gew.%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.% und beson-ders bevorzugt 20 bis 50 Gew.% Polymer, zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Weichma-cher; zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Tackifier, ggf. 0,1 bis 5 Gew.% Alterungsschutz-mittel und ggf. 0 — 70 Gew.% Füllstoffe hergestellt sind, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile 45 stets 100 ist.

50 Bevorzugt ist, daß der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Styrol — Isopren — Styrol Synthesekau-tschnik, wie es bspw. im Handel unter der Bezeichnung CARIFLEX TR 1107 von der Fa.SHELL erhältlich ist; zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, 55 wie er bspw. unter der Bezeichnung ABITOL von der Fa. HERCULES erhältlich ist: zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Har-zes HERCULES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. 60 MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydro-chinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% eines Polycaprolactons, bspw. CAPA 650 von 65 der Fa.INTEROX; zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HER-CULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwas-

serstoffharzes, bspw. HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, wie MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe auf.

Es kann auch bevorzugt sein, daß der Haftschmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Polyethylen-Vinylacetat, wie EVATANE 28-25 von der Fa. ATOCHEM, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Ein geeigneter Haftschmelzklebstoff kann zu 10 bis 50 Gew.% Polyurethan; wie z.B. LUPHEN P 1110 der Fa. BASF zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweisen.

Es ist auch möglich, daß der Haftschmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Polyamid, wie z.B. EURELON 930 der Fa. SCHE-RING zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Es kann auch ein Haftschmelzklebstoff mit 10 bis 50 Gew.% Epoxid, bspw. z.B. EUREPOX 7001 der Fa. SCHERING, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe verwendet werden.

Ein weiterer für die Herstellung erfindungsgemäßer transdermalen Systeme verwendbarer Haftschmelzklebstoff weist zu 10 bis 50 Gew.% Polyisobuten mit zähklebriger kautschukartiger Konsistenz, wie z.B. OPANOL B 50 der Fa. BASF, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe auf.

Schließlich ist es bevorzugt, Haftschmelzklebstoffe auf Polyesterbasis, die bspw. zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812

von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweisen, einzusetzen.

Erfindungsgemäße Vorrichtungen können ferner auch ein oder mehrere Stoffdepots, in dem/nen der Stoff mit gegenüber der wirkstoffaufweisenden Haftschmelzklebstoffschicht erhöhter Konzentration vorliegt, besitzen, wodurch höhere Dosen des Stoffes verarbeitet werden können und damit die Vorrichtung länger im Einsatz bleiben kann, bevor sie ausgewechselt werden muß. Typische Ausgestaltungen finden sich bspw. in der DE-OS 36 29 304.0. Bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen aufgeführt, auf die hiermit ausdrücklich bezug genommen wird.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nachstehend anhand der begleitenden Zeichnung erläutert. Dabei zeigt:

Fig. 1 einen schematisch dargestellten Schnitt durch die Schichten einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einem Stoffdepot.

Fig. 2 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere erfindungsgemäße Vorrichtung mit Wirkstoffdepot, und

Fig. 3 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung ohne Stoffdepot.

In Fig. 1 ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die hier als pflasterartiges, wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System ausgebildet ist, dargestellt. Sie besitzt eine Haftschmelzkleberschicht 12, ein Wirkstoffdepot 14, in dem der Wirkstoff zumindest eine höhere Konzentration als in der Haftschmelzkleberschicht 12 aufweist, sowie einen wirkstoffundurchlässigen Träger 10, auf dem das Wirkstoffdepot 14 aufliegt, und ist auf der Haut 18 aufgeklebt. Es wandert nun kontinuierlich Wirkstoff mit einer vorherbestimmten Rate durch die Haut 18, wodurch der Wirkstoffgehalt in der Schicht 12 abnimmt. Die Wirkstoffabnahme wird durch Nachströmen von Wirkstoff aus dem Wirkstoffdepot 14 kompensiert, so daß über einen vorherbestimmbaren Zeitraum eine Gleichgewichtskonzentration des Wirkstoffes in der Haftschmelzkleberschicht 12 herrscht, die für die Abgabe einer konstanten Menge Wirkstoff an die Haut 18 sorgt.

In Fig. 2 ist eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, bei der ein Wirkstoffdepot 14 allseitig von der Haftschmelzkleberschicht 12 umgeben ist. Diese Ausführungsform eignet sich insbesondere dann, wenn eine große Kontaktfläche Wirkstoffdepot/Haftschmelzkleberschicht für eine schnelle Wirkstoffabgabe an die Haftschmelzkleberschicht erwünscht ist.

In Fig. 3 ist eine weitere einfache Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, bei dem auf einem undurchlässigen Trägermaterial 10 eine wirkstoffhaltige Haftschmelzkleberschicht 12 derart aufgebracht ist, daß das Trägermaterial 10 die Schicht 12 dreiseitig überdeckt. Mit der freien Haftschmelzkleberfläche ist sie auf die Haut 18 aufgeklebt, so daß ein ganzflächiger Kontakt über die Applikationszeit gewährleistet ist und der Übergang des Wirkstoffes an die Haut stets über eine gleichbleibende Fläche mit einer gleichbleibenden Geschwindigkeit erfolgt.

Nachfolgend wird die erfindungsgemäß verbesserte Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben.

Zunächst wird eine Mischung der Komponenten des Haftschmelzklebers mit dem zu verabreichenden Stoff

hergestellt. Diese Mischung wird auf Verarbeitungstemperatur gebracht und sodann aus der Schmelze auf ein Trägermaterial aufgebracht. Die weitere Verarbeitung, wie Aufbringen eines abhässig ausgerüsteten Schutzschichtmaterials, erfolgen in üblicher Weise.

5

Bezugzeichenliste

- 10 Träger
- 12 Haftschnelzkleberschicht
- 14 Depot für abzugebenden Stoff
- 18 Haut

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

1
THIS PAGE BLANK (USPTO)

- Leerseite -

3743945

Nummer:

37 43 945

Int. Cl.4:

B 01 J 4/00

Anmeldetag:

23. Dezember 1988

Offenlegungstag:

9. März 1989

Fig. 1

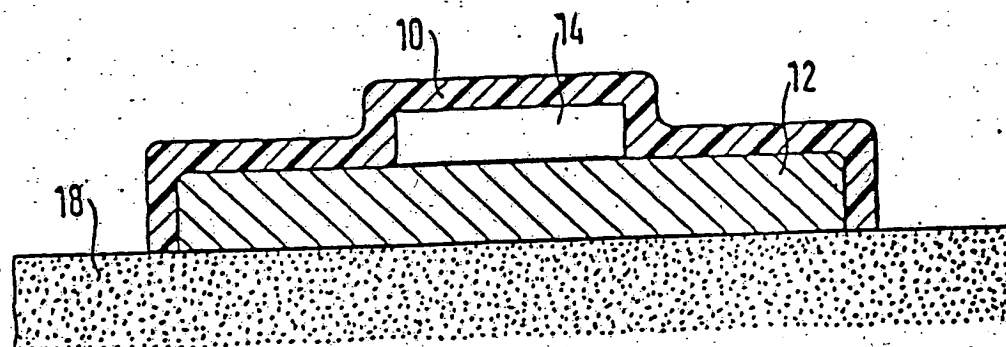


Fig. 2

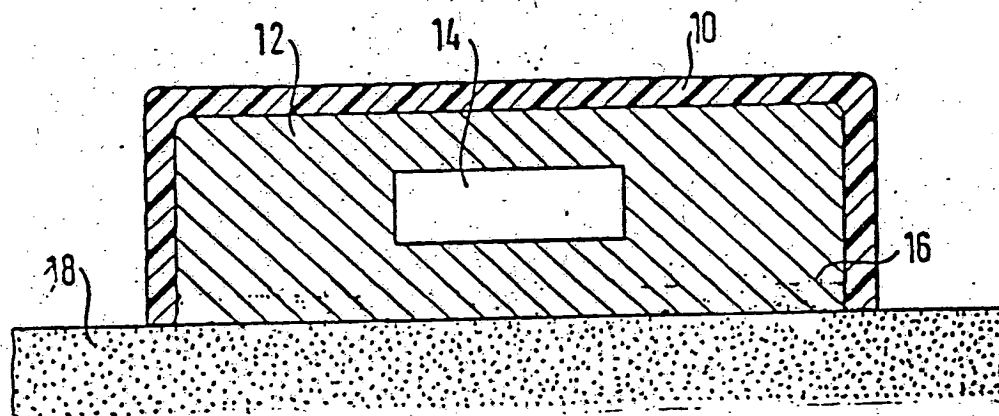
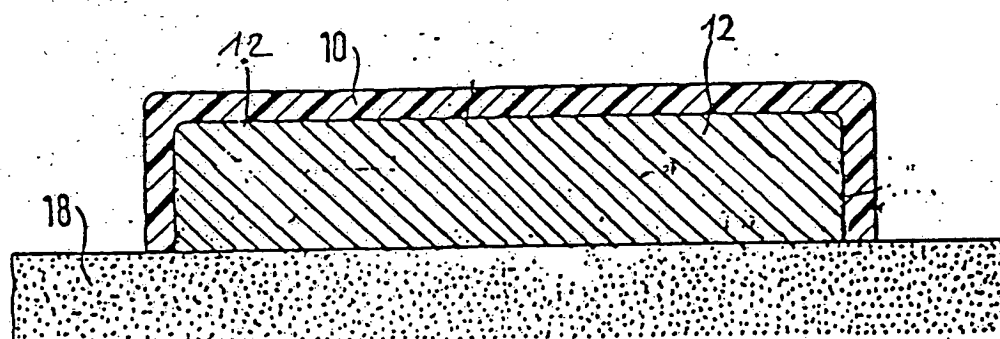


Fig. 3



Device for the release of substances, methods of manufacture and use.

Veröffentlichungsnr. (Sek.) ☐ EP0305756, B1

Veröffentlichungsdatum : 1989-03-08

Erfinder : JAEGER HALVOR; MECONI REINHOLD; HOFFMANN HANS-RAINER;
KLEIN ROBERT-PETER

Anmelder : LOHMANN GMBH & CO KG (DE)

Veröffentlichungsnummer : ☐ DE3743945

Aktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-
normiert) EP19880112630 19880803

Prioritätsaktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-
normiert) DE19873729165 19870901; DE19873743945 19871223

Klassifikationssymbol
(IPC) : A61L15/03; G01N33/48

Klassifikationssymbol (EC) : A61K9/70E, G01N33/52B

Korrespondierende
Patentschriften AU2250688, AU636835, CA1333688, CZ8805873, ☐ DK210289,
ES2036242T, FI892053, ☐ FI96577B, ☐ FI96577C, HU53544,
☐ IE62943, IL87538, JP2500594T, JP2781579B2, KR9706448,
NO178684B, NO178684C, NO891507, NZ225918, PL274486,
☐ PT88378, SK587388, ☐ WO8901787, YU166288

Zitierte Dokumente: EP0186019; US4515909; EP0144486; EP0086468; EP0127282;
WO8801516

Bibliographische Daten

the invention concerns a device for the release of substances made of hot-melt adhesives, with uniform or non-uniform distribution of the substances. The hot-melt adhesive has a processing temperature between 40 and 80 degrees Celsius, preferably between 40 and 60 degrees Celsius, and ideally between 40 and 55 degrees Celsius. Also described is a process for manufacturing the device in which the melted hot melt-adhesive containing the substances to be released is applied continuously or intermittently to a support at a hot-melt adhesive temperature between 40 and 80 degrees Celsius, preferably 40 and 60 degrees Celsius, and ideally 45 and 55 degrees Celsius, and in which, if necessary, a protective coating material is applied.

Daten aus der esp@cenet Datenbank - - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)